Chirurgische Abteilung des Zahnärztlichen Instituts

Direktor: Prof. Dr. Axhausen.

Ueber Neurofibromatose am Gaumen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

ALWIN IMHÄUSER

approbierter Zahnarzt

aus Rahden i. Westfalen.

Tag der Promotion: 30. 6. 1932.

457

Gedruckt mit Genehmigung

der

medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

---

Dekan: Prof. Dr. v. Bergmann

Referent: Prof. Dr. Axhausen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Als Neurofibromatose bezeichnen wir eine Erkrankung, die sich klinisch äußerst in dem Auftreten zahlreicher kleinerer und größerer Geschwülste an den Hautnerven oder an den Nerven des subcutanen Gewebes oder an den Nervenstämmen selbst. Die Beobachtung solcher Geschwülste läßt sich verfolgen bis zum Jahre 1793, wo Tilesius eine Beschreibung eines solchen Falles gab. Im Jahre 1800 tauchte dann zum ersten Male auf Grund der klinischen Beobachtung der Name „Neurom" für alle diese Geschwülste auf, soweit sie nachweisbar mit dem Nervensystem zusammenhingen. Diese einheitliche Beziehung hat man aber bald fallen lassen, da alle Nervengeschwülste, selbst wenn sie klinisch absolut gleiche Bilder zeigten, pathologisch sowohl wie histologisch erheblich voneinander abwichen. Die aus dieser Beobachtung erfolgte Einteilung Virchow's in wahre, gemischte und falsche Neurome brachte zwar etwas Klarheit in das Krankheitsbild, aber unter dem Einfluß der histologischen Untersuchungsmethoden schränkte sich die Zahl der wahren Neurome Virchow's immer mehr ein, und seine Auffassung, daß die Tumoren im wesentlichen aus neugebildeten Nervenfasern bestehen, hat sich nicht bestätigt. Heute wissen wir mit Bestimmtheit, daß wohl der größte Teil aller im Verlauf von Nervenstämmen oder im Zusammenhang mit ihnen auftretenden Geschwülste bindegewebige Neubildungen sind. Wir rechnen unter den Begriff der Neurofibromatose daher nur diejenigen Erkrankungen, die aus den nicht nervösen Bestandteilen, d. h. aus dem Bindegewebe sich entwickeln, die also ihrer histologischen Struktur nach als Fibrome anzusehen sind. Dazu gehören:

1. die multiplen weichen Fibrome der Haut, die in ihrer Größe so außerordentlich verschieden sein können;
2. die Geschwülste, die an den tiefer gelegenen Nervenstämmen vorkommen und
3. die von Bruns als Rankenneurome bezeichneten rankenartigen und plexiformen Nervengeschwülste.

Alle drei Gruppen von Krankheitsbildern sind Modifikationen ein- und desselben Prozesses und können in ihrem Verlauf zum klinischen Bild der diffusen elephantiastischen Neurofibromatose führen. Nicht immer hat man erkannt, daß es sich bei diesen verschiedenen Tumoren um eine einheitliche Erkrankungsform handelt. Es ist das Verdienst von Recklinghausen's, die histogenische Einheit dieser verschiedenen Geschwulstformen nachgewiesen zu haben. In der im Jahre 1882 erschienenen Arbeit: „Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den Neurofibromen" machte er auf die Tatsache aufmerksam, daß multiple Hautfibrome im Verlauf einer Neurofibromatose der Nerven auftreten. Er gab auch gleich die Erklärung hierfür und wies nach, daß sie nichts anderes seien als Fibrome, welche sich an den Verzweigungen der Hautnerven auf Kosten der Nervenscheiden entwickeln, wobei allmählich die Nervenfasern durch das Ueberhandnehmen der fibromatösen Neubildung zu Grunde gehen.

Wenn von Recklinghausen auch den engen Zusammenhang der Tumoren mit den Nervengeweben betont, so hielt er die Tumoren selbst für Bindegewebsgeschwülste, die vom Endoneurium und Perineurium ausgingen. Ja, er behauptet sogar, daß es sich lediglich um eine Hypertrophie des präformierten Bindegewebes mit teilweise intakten Nerven handle. Seine Arbeit war für die Beurteilung des ganzen Krankheitsbildes so grundlegend, daß man es nach ihm als von Recklinghausen'sche Krankheit bezeichnete, und seine Auffassung von dem rein fibromatösen Charakter der Geschwulst blieb lange Zeit herrschend. Mit dieser Auffassung der Geschwülste als einer rein bindegewebigen Neubildung stand auch ihre Genese von vornherein fest, und die alte Auffassung von Heller, Klebs und Wegener, daß es sich um echte nervöse Neubildungen handele, blieb nur auf die wenigen Fälle beschränkt, die den wahren Neuromen Virchow's nahekamen.

Nachträglich ist dann eine recht zahlreiche Literatur über diese Frage entstanden, die teils die Untersuchungen von Recklinghausen's bestätigt, teils aber auch abweichende Resultate ergibt. Schon vor von Recklinghausen war eine Anzahl Autoren für eine stärkere Berücksichtigung der Schwannchen Schei-

denzellen eingetreten. Allerdings ließ die damals geltende Auffassung Köllikers über die mesodermale Abkunft der Schwannschen Zellen ein stärkeres Interesse an dem Maße ihrer Mitbeteiligung überflüssig erscheinen, zumal auch damals der Grundsatz vom Gesetz der Gewebsspezifität Eingang in die Wissenschaft gefunden hatte und die Möglichkeit einer Metaplasie, einer Abweichung vom Gesetz der Gewebsspezifität, innerhalb zweier grundverschiedener Gewebe, damit nicht in Einklang zu bringen war. Unter dem Einfluß der Arbeit Kohn's, der die ektodermale Natur der Schwannschen Zellen nachwies, kam diese Frage erneut in Fluß, und Verocay lenkte die sich daraufhin ergebende verschiedenartige pathologische Auffassung über die Geschwülste in eine bestimmte Richtung, indem er aus dem Komplex der von Recklinghausen'schen Krankheit den Begriff des Neurinoms herauskristallisierte. Herxheimer, Roth u. a. bestätigen Verocay's Ansicht, weisen aber in ihren eigenen Untersuchungen eine stärkere Beteiligung des Bindegewebess nach, als es Verocay gelten lassen will. Sie machen für die Entstehung der Geschwülste alle Gewebe verantwortlich, die überhaupt einer Wucherung fähig sind und suchen damit die einheitliche Genese der von Recklinghausen'schen Neurofibromatose zu wahren. Borchardt erkennt das Neurinom Verocay's als solches an reiht es aber trotz seines besonderen mikroskopischen Baus und trotz seiner klinischen Eigentümlichkeit in die Neurofibromatose ein. Erst in den letzten Jahren ist das Neurinom als besonderer Geschwulsttyp gewürdigt worden, das aus jugendlichen Elementen der ektodermalen Nervenscheiden zusammengesetzt im Gesamtbild der v. Recklinghausen'schen Krankheit vorkommt. Coenen behandelt es in seiner Abhandlung über die Geschwülste als einen Tumor sui generis und läßt als das klassische mesodermale Neurofibrom bei der von Recklinghausen'schen Krankheit nur die Geschwulst gelten, die aus verflochtenen Bindegewebszügen des Endoneurium und Perineurium besteht. Er weist darauf hin, daß bei der strengen Auffassung das von Recklinghausen'sche Krankheitsbild der Neurofibromatose sich aufzulösen beginnt, kommt aber der Auffassung Borchardt's nahe, indem er eine ursprüngliche neurinomatöse Grundlage der Neurofibrome für möglich hält, wobei im weiteren Verlauf der Bindegewebs-

entwicklung diese ihres neurogenen Charakters entkleidet würden. Damit, so schließt er weiter, würde auch die Einheitlichkeit des Symptomenkomplexes der von Recklinghausen'schen Neurofibromatose bewahrt bleiben, allerdings nicht auf einer fibromatösen, sondern auf neurogener Grundlage.

Zusammenfassend kann man sagen, daß alle diese in der Literatur beschriebenen Veränderungen im Anschluß an das Nervensystem auftreten. Die mikroskopischen Befunde bei allen Autoren stellen immer wieder gewisse Charakteristika heraus: einmal eine starke Vermehrung des Bindegewebes, dann eine starke Vermehrung von Kernen. Entsprechend der Mannigfaltigkeit seiner klinischen Erscheinungsform gibt es auch in bezug auf das Ausbreitungsgebiet der Krankheit keine Beschränkungen. Wir können daher die Angabe aus der Literatur über das Auftreten der Neurofibromatose in der Mundhöhle ohne Vorbehalt hinnehmen, wenngleich solche Tumoren niemals zur Untersuchung gelangt sind und auch immerhin zu den Seltenheiten gehören.. So sah Mercken 1899 einen roggenkorngroßen Tumor der Mundschleimhaut, Toilhofer einen solchen der Zunge und des Mundbodens. Speransky berichtet 1895 von einem Tumor am harten Gaumen und Adrian 1901 von einer linsengroßen, weichen Geschwulst etwas rechts von der Medianlinie des harten Gaumens. 1897 erwähnt auch Riehl mehrere Geschwülste an Wangenschleimhaut und Gaumen. Die meisten dieser in der Mundhöhle lokalisierten Geschwülste traten auf im Zusammenhang mit einer generalisierten Neurofibromatose, so daß man keine Bedenken trug, sie in das Gesamtkrankheitsbild einzureihen. Neuerdings kamen in der Chirurgischen Abteilung des Zahnärztlichen Instituts der Berliner Universität zwei Fälle von allgemeiner Neurofibromatose zur Beobachtung, die ebenfalls Erscheinungen in Form von Tumoren am harten Gaumen aufwiesen. Dank der Zuvorkommenheit des Herrn Professor Dr. Axhausen hatte ich Gelegenheit, in einem der beiden Fälle den durch Operation entfernten Tumor auf seine histologische Eigenschaft zu untersuchen. In dem zweiten Fall war der Tumor bereits entfernt und mikroskopisch als ein Neurofibrom diagnostiziert worden. Ich kann mich hier also nur auf den allgemeinen Befund nach der Operation beschränken, ziehe

aber diesen Fall dennoch vergleichsweise heran, da er auch für die Beurteilung des Gesamtkrankheitsbildes und seiner Entstehungsursache von Bedeutung ist. Es kam mir im wesentlichen darauf an, den Beweis zu erbringen, daß es sich auch im ersten Fall tatsächlich um ein Neurofibrom, also um eine Teilerscheinung einer generalisierten Neurofibromatose handelt. Ich glaube dies im folgenden auf Grund des mikroskopischen Befundes und durch Vergleiche mit der Literatur nachgewiesen zu haben und lasse die Krankengeschichten beider Fälle folgen.

Fall 1

Anamnese: Patient, Herrr Rüger, ist 43 Jahre alt, verheiratet und hat ein Kind. Die Eltern sind beide tot. Der Vater ist angeblich nie krank gewesen und starb während des Krieges infolge Unterernährung. Die Mutter erlag einem Schlaganfall. Sie hat viel geklagt über Schwindelanfälle. Zwei Geschwister leben und sind gesund. Zwei weitere sind gestorben. Der Patient selbst ist niemals krank gewesen, doch soll er nach Angabe der Mutter die englische Krankheit gehabt haben. Infectio negatur. Im Kriege wurde er durch einen Balken im Gesicht, und zwar im Nasen-Augenwinkel der rechten Seite verwundet. Im Lazarett wurde ein Oberkieferbruch festgestellt. Seit der Verletzung hat die Sehkraft des rechten Auges stark nachgelassen, so daß der Patient bei geschlossenem linken Auge Gegenstände nur undeutlich zu erkennen vermag. Der frühere Zustand des rechten Auges wird als durchaus normal bezeichnet. Während seines Aufenthalts im Lazarett bemerkte der Patient plötzlich das Auftreten von kleinen Knötchen, zuerst einzeln, dann in großer Anzahl, die ihm aber keinerlei Beschwerden machten. Sie entwickelten sich zuerst auf der linken Brustwarze, später bemerkte er sie auch an Armen und Beinen, an Rücken, Hals und Kopf. Einige dieser Knoten sind schon entfernt worden, weil sie größere Ausmaße angenommen hatten und teilweise wie Lappen herunter hingen. Vor einiger Zeit stellte man bei Entfernung eines Eckzahnes fest, daß auch im Munde am Oberkiefer eine Schwellung vorhanden war, die, da sie keinerlei Beschwerden verursachte, vom Patienten niemals empfunden wurde.

Befund. Der Patient macht äußerlich einen gesunden Eindruck. Bei näherer Betrachtung sieht man im Gesicht starke Anhäufungen von Knötchen, die an Größe schwanken zwischen der eines Stecknadelknopfes und der einer Kirsche. Auffallend stark, und gleichzeitig symmetrisch befallen sind die Hauptpartien in der regio submentalis und submaxillaris, während die Wangen nur vereinzelt stehende Knötchen von mittlerer Größe aufweisen. Gleichmäßig zahlreich besät ist auch die Stirn. An der hinteren Halspartie treten gleichfalls die Knoten in Massen auf. Sie beginnen einzeln hinter beiden Ohrmuscheln und nehmen nach dem Nacken hin an Zahl gewaltig zu. Die vordere Halspartie ist frei. Am rechten

Nasenloch und in der Gegend des Warzenfortsatzes sind kleine Narben vorhanden, die von entfernten Knoten herrühren. Arme und Beine, Thorax und Rücken sind in gleicher Weise befallen. Ueberall da, wo diese Knötchen in der Einzahl auftreten, sind sie stärker entwickelt und heben sich ziemlich stark über das Niveau der Haut hervor. Wo sie multipel vorhanden sind, sind sie klein und machen den Eindruck einer mit Pickeln übersäten Haut. Das rechte obere Augenlid erscheint geschwollen. Die Schwellung macht aber nicht den Eindruck eines gespannten Oedems, sondern hängt etwas schlaff und wulstig herab und verdeckt beinah die Augenwimpern. Die normale Oeffnung des rechten Auges ist behindert. Man hat dabei den Eindruck einer Lähmung des entsprechenden oberen Augenlides. Die Sehkraft des rechten Auges ist herabgesetzt; während das linke normal sieht, vermag das rechte nur bis auf etwa 20 cm herangebrachte Gegenstände deutlich zu erkennen. Am Bulbus selbst ist äußerlich keine Veränderung wahrnehmbar, die Pupille ist klein, verändert aber ihre Gestalt nicht.

Die Inspection des Vestibulum ergibt nichts von Bedeutung. Das Zahnschema ist folgendes:

x x x x x x 2 x	1 2 3 x 5 x 7 x
x x x x 4 3 2 1	1 2 3 x x x 7 x

Im Oberkiefer sieht man auf der rechten Seite mannigfache Veränderungen. Die Schleimhaut ist von der Gegend des fehlenden Eckzahns bis hinten an das tuber maxillare stark geschwollen. Die Größe der Schwellung entspricht der eines halben Apfels. Palatinal reicht sie bis scharf an die raphe palatina, überdeckt den ganzen Alveolarfortsatz im Bereich der fehlenden Zähne und füllt nach der rechten Seite hin die Umschlagfalte völlig aus, hier in Gestalt eines wulstig herabhängenden, breiten Lappens. Ohne sichtbare scharfe Grenzen geht hier die Geschwulst in die normale Wangenschleimhaut über, während sie sich palatinal etwas schärfer gegen die Schleimhaut des harten Gaumens absetzt. Dabei bleibt sie auf den harten Gaumen beschränkt und greift nicht auf den weichen Gaumen über. Die Farbe ist die der normalen Schleimhaut, nur der Teil der Schwellung, der dem Alveolarkamm im Bereich der fehlenden Zähne aufliegt, zeigt eine mehr blasse Färbung. Jegliche entzündlichen Erscheinungen fehlen. Dem unterliegenden Knochen sitzt die Schwellung lose auf. Die Konsistenz ist derb im Bereich des harten Gaumens, weich in der Umschlagfalte. Die linke Seite ist frei von Erscheinungen.

Der Unterkiefer zeigt rechts in der Gegend der fehlenden Molaren eine Verdickung, die sich ganz der Form des Alvealarkammes anpaßt, von derber Beschaffenheit und ohne scharfe Grenzen. Links dasselbe Bild im Bereich der fehlenden Molaren und Praemolaren, doch tritt sie gegenüber der Schwellung auf der rechten Seite zurück. Das Gaumsegel ist etwas nach links abgebogen. Die Zunge ist völlig normal.

Der Tumor am Gaumen wurde in Lokalanaesthesie entfernt, doch nur soweit er dem Alveolarkamm und dem harten Gaumen aufsaß. Der

herabhängende Lappen in der Umschlagfalte wurde von der Unterlage abgehoben und zur Deckung des Defectes am Gaumen verwandt. Eine starke Nachblutung, wahrscheinlich aus der Arteria palatina, trat am nächsten Tage auf. Nach Stillung dieser Blutung verlief die Wundheilung normal.

Fall 2.

Anamnese. Der Patient, Herr Dr. Heinrich, ist 33 Jahre alt. Die Mutter ist bereits vor 27 Jahren infolge Anämie gestorben. Der Vater lebt und ist gesund. Eine Schwester ist verheiratet und leidet an starker Nervosität. Der Patient selbst hat in der Jugend mit Ausnahme von Masern und Ziegenpeter keine ernsthafte Krankheit durchgemacht. Seit 1916 war er Soldat. 1917 wurde er durch einen Felsblock am Kopf verletzt und war dadurch einige Minuten besinnungslos. Im Jahre 1918 lag er mit einer Schußwunde am Arm im Lazarett. Seit dieser Zeit bemerkte er am Körper das Auftreten vereinzelter kleiner Knötchen, die vollkommen schmerzlos waren, und die im Laufe der Jahre an Größe zunahmen. Zwei Knötchen am Kopfe, die schon größere Ausmaße angenommen hatten, wurden auf seinen Wunsch vor einigen Jahren entfernt. Im September 1929 kam der Patient wegen einer schmerzhaften Schwellung am Gaumen in die Zahnärztliche Klinik. Dort wurden ihm einige Zahnwurzeln entfernt und die Schwellung durch einen Schnitt geöffnet in der Annahme, daß es sich um einen Abszeß handle. Da aber die Geschwulst auf die üblichen Behandlungsmethoden hin nicht zurückging, wurde sie vollständig entfernt und durch eine Lappenplastik aus dem Oberschenkel gedeckt. Ueber die Größe der Geschwulst selbst kann der Patient keine Angaben machen. Seit der Operation ist der Zustand zufriedenstellend.

Befund. Der Patient macht einen sehr nervösen, bedauernswerten Eindruck. Bei der äußeren Betrachtung fallen im Gesicht kleine Knötchen auf, die die Größe eines Druckknopfes haben. Auf der Wange sind sie nur vereinzelt vorhanden, treten aber in etwas stärkerer Zahl auf an Stirn, Schläfe und in den Augenwinkeln. Die Halsgegend ist bedeutend stärker befallen. Sie beginnen hier hinter beiden Ohrmuscheln, und zwar reihenweise, indem auf ein Knötchen größeren Ausmaßes mehrere folgen, die immer kleinere Formen annehmen. Sie folgen hier typisch dem Verlauf der Zervikalnerven. Arme, Beine und der ganze übrige Körper sind von solchen Knötchen bedeckt, die hier allerdinrgs weit größere Ausmaße annehmen als am Kopf. Sämtliche Knötchen heben sich deutlich gegen die Umgebung ab und haben eine weiche Konsistenz. Die Verhältnisse im Munde sind augenblicklich, abgesehen von dem schlechten Zustand des Zahnsystems, normal. Am rechten Oberkiefer befindet sich eine gut verheilte Narbe, die von der vorausgegangenen Operation herrührt. Zahnsystem:

$$\frac{1 \mid 1}{4\ 3\ x\ x \mid x\ x\ 3\ 4\ x\ x\ 7}$$

Mikroskopischer Befund.

Der entfernte Tumor wurde in Formalin gehärtet, nach der Gefriermethode geschnitten und mit Haemalaun-Eosin, mit Eisen-Haematoxylin und nach van Gieson gefärbt.

Bei der Haemalaun-Eosinfärbung tritt ein kernreiches Gewebe zutage, das an einzelnen Stellen eine intensiv-rote Färbung zeigt, während zu einem großen Teil die Rotfärbung nur eben angedeutet ist. Das intensiv-rot gefärbte Gewebe löst sich bei stärkerer Vergrößerung auf in dicht beieinander liegende, parallel verlaufende Faserbündel, die teils quer, teils in ihrer Längsrichtung getroffen sind, und die in ihrem Zusammenhang ein lockeres Gefüge darstellen, so daß die Fasern mit ihren einzelnen Bündeln auseinander gedrängt erscheinen. Die in auffallend großer Zahl sichtbaren Kerne sind teils dunkel, teils heller gefärbt, dabei haben die dunklen mehr längliche, die blaß gefärbten mehr ovale Form. Der blaß gefärbte Teil des Gewebes macht mehr den Eindruck einer homogenen Masse, in der die Kerne zahlreich vorhanden sind.

Bei der Färbung nach van Gieson ist die Grundsubstanz ausgesprochen rot gefärbt. Hier handelt es sich nach Struktur und Färbung um normales Bindegewebe, das teils einen gleichartigen hyalinen Charakter trägt, teils in dicken Bündeln verläuft, längs und quer getroffen. In bezug auf die Kerne ergibt sich dasselbe Bild wie oben: dunkel gefärbte Kerne, die in größerer Anzahl besonders dort auftreten, wo das normale Bindegewebe ein mehr humogenes Aussehen hat, während sie überall dort, wo das Bindegewebe in voller Reife sich befindet, nur vereinzelt vorhanden sind. Das nach van Gieson sich rot färbende Gewebe löst sich bei starker Vergrößerung in einzelne Faserbündel auf, die aber in sich den engen Zusammenhang wahren.

Form und Verlauf der Kerne tritt noch deutlicher hervor bei der Färbung mit Eisen-Haematoxylin-van Gieson. Hier zeigen sich größere Gebiete, in denen von einem Kernreichtum nicht die Rede sein kann. Andere Stellen sind wiederum mit Kernen übersät, und zwar läßt sich ganz allgemein sagen, daß diese Kerne in Richtung auf das subcutane Gewebe an Zahl zunehmen. Sie bilden teilweise geradezu große Komplexe, die dadurch charakteristisch wirken, daß in ihnen Blutgefäße fast regelmäßig zu finden

sind. In bezug auf ihre Form kehren, abgesehen von den Endothelien der Blut- und Lymphgefäße, zwei Typen wieder: einmal spindelförmige, lange Zellen mit intensiv gefärbtem Kern und solche von mehr ovaler Form und blassem Aussehen.

Auffallend sind einmal die langen zusammenhängenden Ketten von Zellen, die die Geschwulst durchsetzen und im Verlauf sich teilen, um sich dann im Gewebe zu verlieren. Sie treten im oberen Teil der Geschwulst mit großer Regelmäßigkeit wieder hervor und reichen bis an die basale Grenze des Epithels. Sie bestehen ausschließlich aus langgestreckten dünnen Kernen, die wir ohne Schwierigkeiten als Endothelien der Kapillargefäße erkennen. Das geht auch schon daraus hervor, daß es sich jedesmal um zwei parallel miteinander verlaufende Endothelzellstränge handelt, die dort, wo sie noch ein größeres Lumen zeigen, rote Blutkörperchen vereinzelt in sich einschließen.

Größere Blutgefäße finden sich quer und längs getroffen hauptsächlich im subcutanen Gewebe, Arterien und Venen liegen stets nahe beieinander, erstere gekennzeichnet durch eine starke Muskularis. Die Adventitia ist bei vielen Gefäßen ungeheuer stark ausgebildet und zeigt mehrere Reihen konzentrisch verlaufender, spindelförmiger Kerne, die wie ein breites Band um die Muskularis herumlaufen. Der Zusammenhang mit dem umliegenden Gewebe ist meistens sehr locker, und es erscheint an solchen Stellen mikroskopisch ein heller Hof um das Gefäß herum. Die Verbindung wird hier lediglich hergestellt durch einzelne Faserzüge und frei in der Luft hängende Gewebsbalken, und in die Gewebslücken schiebt sich stellenweise ein etwas glasig erscheinendes, schwer sichtbares Gewebe, das nur durch einzelne längliche Kerne sein Dasein verrät. In der Hauptsache lassen die Venen eine stärkere Kernanhäufung in ihrer Umgebung erkennen. Es handelt sich hier um lang gestreckte, spindelförmige Zellen, die in der Richtung der Gefäße liegen.

Im unteren Teil des Geschwulstgewebes treten die Kerne in ziemlich paralleler Anordnung auf und zeigen eine eigentümliche Wellenbewegung. Sie weisen auch hier in ihrer Form keine

Besonderheiten auf; es sind die hellen ovalen Kerne vorherrschend, die sich genau dem Verlauf der Bindegewebsfasern anpassen. Das Grundgewebe färbt sich auch hier bei der Färbung nach van Gieson ausgesprochen rot, so daß man nicht den Eindruck hat, daß es sich hier um etwas anderes als normales Bindegewebe handeln könnte.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend treten aus dem mikroskopischen Befund zwei für die histologische Eigenart der Geschwulst charakteristische Merkmale immer wieder hervor: ein neugebildetes Gewebe und eine starke Vermehrung der Kerne.

Was die eigentliche Gewebsneubildung betrifft, so zeigt sie im van Gieson-Präparat eine ausgesprochene Rotfärbung, die nur an einzelnen tiefer gelegenen Stellen weniger intensiv ist. Es besteht also kein Zweifel, daß es sich hier um normales Bindegewebe handelt, das je nach dem Grade seiner Reife eine verschieden starke Affinität für Farbstoffe zeigt. Wir haben dementsprechend auch im oberen Teil der Geschwulstbildung, der die Rotfärbung charakteristisch wiedergibt, stark ausgeprägte Bindegewebsbündel, die parallel zur Oberfläche verlaufen und weiter unten senkrecht zu ihr eingestellt sind. Kerne finden sich hier äußerst spärlich. Ohne scharfe Grenze gehen dann diese Bindegewebsbündel über in diejenigen Geschwulstmassen, die ein mehr homogenes Aussehen haben und starken Kernreichtum zeigen. Da auch hier die Grundsubstanz einen rötlichen Farbton zeigt, so steht deren Bindegewebscharakter wohl außer Frage, nur mit dem Unterschied, daß es sich hier um ein Gewebe im Frühstadium der Entwicklung handeln muß, das einen mehr oder weniger großen Kernreichtum, aber wenig ausggebildete Fasern besitzt. Wir haben es demnach mit einer Bindegewebsgeschwulst zu tun, die wir auf Grund ihres mikroskopischen Baus als weiches Fibrom, als fibroma molluscum bezeichnen, die aber makroskopisch betrachtet als elephantiastische Lappenbildung in Erscheinung tritt.

Man nahm lange Zeit daran Anstoß, das kernreiche, aber faserlose Grundgewebe als normales Bindegewebe anzusprechen, und selbst Genersich, der die Theorie Hellers von einer rein nervösen Entstehung der Tumoren widerlegte, war der An-

sicht, daß diesem eigenartigen Gewebe gegenüber dem Körperbindegewebe eine Sonderstellung zukomme. Er verwies zum ersten Mal auf die Schwann'schen Scheiden als Ausgangspunkt, die seiner Ansicht nach normales Bindegewebe zu liefern imstande seien. Soyka legte ebenfalls Gewicht auf die Schwannschen Scheiden und reihte die Geschwülste wieder unter die Neurome ein. Unter dem Eindruck der Arbeit von von Recklinghausen, der die verschiedenartigen Geschwulstbildungen als zu einem einheitlichen Krankheitsbild gehörend bezeichnete und sie lediglich als Fibrome darstellte, erschien ein weiterer Streit über die Genese der Tumoren für überflüssig. Aber als die ektodermale Natur der Schwannschen Zellen von Kohn erwiesen war, trugen einige Autoren Bedenken, die Tumoren in die Reihe der Bindegewebsgeschwülste zu rechnen. Inzwischen hatte auch Kaulbach, der durchweg in bezug auf die Histogenese der Tumoren die Ansicht von Recklingshausen's teilte, Abweichungen eines Teils der die Geschwulst zusammensetzenden Bestandteile vom normalen Bindegewebe festgestellt, und Verocay, der in seiner Auffassung wieder auf den Schwannschen Zellen fußt, begründet daraufhin seine Neurinomtheorie. Wenn auch der Geschwulsttyp Verocay's von dem der eigentlichen von Recklinghausen'schen Neurofibromatose verschieden sein mag, so war seine Arbeit dennoch insofern grundlegend, als sie die histologischen Untersuchungen, deren Methoden inzwischen durch spezifische Färbungsmöglichkeiten vervollkommnet waren, in andere Bahnen lenkte. Man suchte hinfort aus der Eigenart der Kerne auf das Wesen der Geschwülste zu schließen.

Ich hatte in der mikroskopischen Untersuchung unseres Tumors ebenfalls auf das massenhafte Auftreten von Kernen hingewiesen. Sie finden sich in konzentrischer Anordnung in den Teilen des Tumors, die ein mehr hyalines Aussehen haben, nehmen nach der Peripherie hin an Zahl ab und verlieren sich allmählich im Gewebe. Sie finden sich weiterhin in großer Zahl und in ebenfalls konzentrischer Anordnung in der Umgebung der Gefäße, liegen allesamt im Gefäßbindegewebe, verlaufen in der Richtung der Gefäßadventitia und sind in der Umgebung der Venen zahlreicher als um die Arterien herum. Das entspricht wiederum dem normalen histologischen Aufbau der Gefäße, da die Venen eine

stärker ausgebildete Adventitia besitzen. Bei allen diesen konzentrisch angeordneten Anhäufungen handelt es sich um spindelförmige, dünne Kerne, zwischen denen nur ganz vereinzelt solche des anderen Typs von mehr ovaler Form und blassem Aussehen zu finden sind. Letztere aber verraten dort, wo sie auftreten, stets eine regelmäßige Anordnung. Sie sind kettenförmig aneinandergereiht, und in einzelnen Fällen läßt sich die Einmündung solcher Zellketten in die großen Zellkomplexe hinein verfolgen.

In der Tiefe der Geschwulst finden sich weiterhin zusammenhängende Kernmassen, die einen eigenartigen wellenförmigen Verlauf zeigen und durch eine rötlich durchscheinende, wenig faserreiche Grundsubstanz zuasmmengehalten werden. Wo sie im Querschnitt getroffen sind, haben sie zylindrische Form und einen dünnen Mantel feinster Bindegewebsfibrillen, durch die sie zusammengehalten werden. Es handelt sich dabei fast ausschließlich um helle, ovale Kerne, und nur in der Peripherie treten längliche, spindelförmige Kerne in vermehrter Zahl auf.

Der Nachweis dieser Zellkomplexe und die Beurteilung der pathologischen Prozesse, die zu ihrer Bildung führen, war für die Genese der Tumoren der von Recklinghausen'schen Krankheit von größter Bedeutung. Herxheimer und Roth haben den direkten Zusammenhang dieses kernreichen, neugebildeten Gewebes mit den Nerven durch spezifische Färbungsmethoden nachgewiesen. Sie untersuchten eine Reihe von Tumoren, die teils größere Ausdehnung hatten, teil im Frühstadium der Entwicklung sich befanden und zeigten, daß gerade im Frühstadium die Beziehungen des kernreichen Gewebes zu den Nerven sehr innige waren, während in rein bindegewebigen Tumoren der Nachweis von Nervenfasern nicht immer gelang. Die von ihnen hergestellten mikroskopischen Schnitte von Hauttumoren wiesen ebenfalls wellenförmig verlaufende, kernreiche Bänder auf, die durch rötlich erscheinendes Bindegewebe mehr oder weniger stark auseinander gedrängt waren, und in denen der Nachweis von Nervenfasern bezw. ihrer Markscheiden einwandfrei gelang. Wo die bindegewebigen Elemente innerhalb der Zellbänder stärker hervortraten, zeigten die Nerven selbst eine bereits hochgradige Veränderung. Sie stellten weiter fest, daß mit der zunehmenden Veränderung dieser Gewebsbalken auch die Form der Kerne wech-

selt. Ueberall, wo es sich um pathologische Veränderungen geringeren Grades handelt, überwiegen die hellen, ovalen Kerne, die dabei dem wellenförmigen Verlauf der Bindegewebsfasern folgen. Sie nehmen überall dort an Zahl ab, wo infolge stärkerer Bindegewebsentwicklung die sonst vorwiegend an der Peripherie lagenrden spindelförmigen, dünnen Kerne sich zu großen Zellkomplexen ausbilden, und je mehr das Schwergewicht der Zellbildung sich nach dieser Seite verlagerte, umso mehr ging auch die Struktur der Nerven verloren.

Flörcken und Steinbiß machen bei der histologischen Untersuchung eines Präparates aus einem Neurofibrom der Kopfschwarte ebenfalls auf diese wellenförmig verlaufenden, zylindrischen Gewebszüge aufmerksam und halten sie für ein in der menschlichen Histologie seltenes Bild. Coenen zeigt in seiner Abhandlung über die Geschwülste ein in diesem Sinne charakteristisches Präparat mit nachgewiesenen Markscheiden innerhalb dieser Gewebszüge.

So sehr auch die Zugehörigkeit der länglichen, spindelförmigen Zellen zum Bindegewebe, d. h. ihr Charakter als Bindegewebsbildner außer Frage steht, so war man in der Erklärung der Herkunft von Zellen des anderen Typs doch vorsichtiger. Die Autoren der neueren Literatur lassen die Frage, ob es sich dabei um Zellen der Schwannschen Scheiden handelt, meistens offen und sprechen nur von zelligen Elementen, die denen der Schwannschen Scheiden analog sind.

Die Bestätigung der Auffassung von Recklinghausen's daß die Entstehung der Tumoren von Veränderungen an den Nerven herrühren und daß auch die großen Fibrome ursprünglich Neurofibrome gewesen seien, ist von der Beantwortung dieser Frage auch relativ unabhängig. Seine Vermutung, daß mit der Zunahme der Bindegewebsneubildung die Nerven zu Grunde gehen müßten, hat sich bewahrheitet. Wenn einige Autoren nach ihm den Zusammenhang der Tumoren mit den Nerven nicht gelten lassen wollten, weil ihnen deren Nachweis nicht gelang, so liegt der Grund wohl darin, daß ihnen ausnahmslos Material zur Verfügung stand, welches den Prozeß in voller Reife zeigte. Kyrieleis, Kriege, v. Bergmann, Mercken u. a. schlossen sich auf Grund eigener Befunde v. Reckling-

hausen an. Sie alle konnten Nervenfasern als Zentrum der Fibrombildung nachweisen. Lahmann und Philippson versuchen die Fibrome für einen Teil ihrer Fälle von den Gefäßen abzuleiten. Herxheimer und Roth weisen für die Entstehung der starken Kernanhäufungen in der Umgebung der Gefäße als primären Ausgangspunkt degenerative Veränderungen an Nerven nach, die sie wegen ihrer Beziehungen zu den Gefäßen als sympathische bezeichnen und erweitern damit den Kreis der Entstehungsmöglichkeiten der v. Recklinghausen'schen Neurofibromatose um diese.

Wie haben wir uns nun den Verlauf des Prozesses vorzustellen? — Den Beginn der Veränderungen müssen wir zweifellos in der nächsten Umgebung der Nerven suchen. Da aber mit den von mir angestellten Färbungsmethoden ein Nachweis von Nerven, bezw. Markscheiden nicht möglich ist, habe ich versucht, den Beweis für ihr Vorliegen aus analogen Fällen der Literatur zu erbringen. Wenn mit der vollständigen Ausbildung fibromatösen Gewebes der Prozeß gewissermaßen zum Abschluß gekommen ist, so muß man auf die kleinsten Anfänge bindegewebiger Neu bildungen zurückgreifen, um sich ihr Zustandekommen zu erklären. Diese Neubildungen können in ihrem Frühstadium nach dem vorher Gesagten nur dort zu finden sein, wo auch an den Nerven nachweisbare pathologische Veränderungen vorangegangen sind. Diese bestehen nach Herxheimer und Roth in dem vermehrten Auftreten von hellen, ovalen Kernen in der Umgebung der Nerven, die zu wellenförmig verlaufenden Bändern angeordnet sind und in der Richtung der rötlich erscheinenden Bindegewebsbalken liegen. Die Anteilnahme der Grundsubstanz ist verschieden. Je stärker sie in den einzelnen Gewebszügen entwickelt ist, umso geringer ist die Zahl der hellen, ovalen Kerne. In demselben Maße nehmen aber auch die spindelförmigen, länglichen Kerne zu. Mit der weiteren Vermehrung des Bindegewebes verlieren sich nun die parallel verlaufenden Zellketten immer mehr im Gewebe, und in einem stark vorgeschrittenen Stadium der Entwicklung läßt sich der Zusammenhang mit einem Nerven nur noch an Hand einzelner zusammenhängender Ketten solcher hellen, ovalen Kerne vermuten. Noch deutlicher vielleicht lassen sich

die Zusammenhänge verfolgen an solchen Zellketten, die im Querschnitt getroffen sind. Einige dieser eigentümlichen runden Gebilde zeigen eine auffallend starke Anhäufung von hellen, ovalen Kernen. Bei anderen erscheint dies Konglomerat von Zellen etwas auseinander gedrängt durch rötliches, schwach gefärbtes Gewebe, und wo dieses in größerem Maßstabe auch an der Peripherie der kreisförmigen Gebilde auftritt, fehlt niemals der Reichtum an spindelförmigen, länglichen Kernen in konzentrischer Anordnung.

Die ersten pathologischen Veränderungen würden also in einer Vermehrung der Zellen bestehen, die man in der Literatur als den Schwannschen Zellen analoge Elemente bezeichnet. Gleichzeitig damit dürfte dann die Wucherung der bindegewebigen Bestandteile des Nerven vor sich gehen, die selbst an dessen Grenze nicht halt macht, sondern sich auf das den Nerven einschließende periphere Bindegewebe erstreckt. Daß es sich hierbei nur um eine Wucherung des Endoneuriums und Perineuriums handelt, hat bereits v. Recklinghausen erkannt. Mit dem Fortschreiten des Prozesses nimmt die Produktion dieses Geschwulstgewebes und das Auftreten spindelförmiger, dunkler Kerne immer mehr zu, so daß im weiteren Verlauf die eigentliche Struktur des Nerven verloren geht und die den Schwannschen Zellen analogen Elemente sich im Gewebe verlieren, wobei sie aber ihre Richtung beibehalten, Sicherlich geht dann auch mit den Nerven ein großer Teil dieser fraglos nervösen primären Zellelemente zu Grunde, so daß auf der Höhe des Prozesses nur noch einzelne Zellzüge zu finden sind, die an des Vorhandensein von Nerven erinnern. In derselben Weise läßt sich auch das Auftreten von größeren Zellkomplexen um die Gefäße herum erklären, seitdem auch die symphatischen Nervenfasern mit in den Bereich der Entstehungsursache einbezogen sind.

Herxheimer und Roth suchen einen Teil dieser konzentrisch angeordneten Zellkomplexe in der Peripherie mit denen im Nerven selbst zu identifizieren. Andere Autoren halten sie für reine Bindegewebselemente. Daß eine starke Mitbeteiligung mesodermaler Komponenten in Form von Zellwucherungen vorliegen muß, beweist das Auftreten heterologer Geschwulstbildungen im Verlauf einer allgemeinen Neurofibromatose. Wo

nämlich die Wucherung zelliger Elemente atypische Formen annimmt, trägt die Geschwulst ausgesprochenen Sarkomcharakter. Adrian, Garré, Hartmann u. a. berichten von dem Uebergang solcher Neurofibrome in Sarkome. Regelmäßig scheint nach Angaben der Literatur eine sarkomatöse Entartung dort stattzufinden, wo es sich um Rezidive nach voraufgegangener Entfernung eines Tumors handelt. Adrian berechnet die Fälle von maligner Entartung auf ca. 12%, so daß man im allgemeinen die Tumoren der v. Recklinghausen'schen Neurofibromatose als gutartige Neubildungen betrachten kann. Garré kommt zu demselben Ergebnis. Antoni, der die Garré'schen Fälle von sarkomatöser Entartung einer Nachuntersuchung unterzog, konnte die Zahl der Neurofibrome, die wirklich durch Metastasenbildung und infiltrierendes Wachstum als sekundär-maligne diagnostiziert werden mußten, auf ein geringes Maß beschränken. Nun ist aber die genaue Zahl solcher Fälle ziemlich belanglos. Die Möglichkeit einer malignen Degeneration steht fest und darf für die Prognose und Therapie der Erkrankung nicht außer Acht gelassen werden. Coenen ist der Ansicht, daß der Uebergang der Neurofibrome in Sarkome anatomisch zusammenfällt mit der histologischen Umwandlung des Bindegewebes in Schleimgewebe. Damit wurde dann die embryonale Vorstufe des Bindegewebes überhaupt erreicht sein und eine Differenzierung in einer anderen Richtung erfolgen, bei der der ürsprünglich homologe Geschwulsttyp einem solchen mit destruierendem Wachstum Platz macht. Das Vorkommen von Schleimgewebe inmitten der Tumoren ist in der Literatur wiederholt erwähnt worden, der Versuch jedoch, diese Schleimgewebe durch Farbreaktion nachzuweisen, ist nicht geglückt, so daß Herxheimer und Roth sein Vorhandensein leugnen und nur eine ödematöse Durchtränkung des Gewebes an diesen Stellen annehmen. Borchardt glaubt, daß der große Kernreichtum und die myxömatöse Beschaffenheit vielfach die Diagnose „Sarkom" veranlaßt haben bei Fällen, die man heute als Neurinome bezeichnet.

Wenn auch die Tumoren der v. Recklinghausen'schen Krankheit als gutartig und harmlos angesehen werden, so ist ihre klinische Bedeutung für den Gesamtorganismus außerordentlich groß. Soweit es sich um das Befallensein der Hautnerven handelt,

ist es in erster Linie der schlechte kosmetische Eindruck, den die Tumoren vor allem dann hervorrufen, wenn sie bereits elephantiastische Formen angenommen haben. Im Bereich der Extremitäten können diese Lappenbildungen so ausgedehnt sein, daß sie die Funktion der Gliedmaßen beeinträchtigen. Großen Schaden richten solche Neurofibrome an, wenn sie die zerebro-spinalen oder symphatischen Nervenstämme befallen, wobei sie durch Druck auf die Nervenäste schwere Neuralgien hervorrufen. Wo sie zentral auftreten, machen sie die Symptome des Hirndrucks. Ob auch die in unserem ersten Fall bestehende Beeinträchtigung des Sehvermögens in einem Zusammenhang mit der allgemeinen Erkrankung steht, läßt sich aus dem klinischen Befund allein nicht entscheiden. Adrian erwähnt in seiner Zusammenstellung über die Komplikationen im Verlauf einer Neurofibromatose einige Fälle von Myopie. Verocay behauptet aber, daß neurofibromatöse Veränderungen im Gebiet des N. opticus nicht vorkommen, da der betreffende Nerv der Schwann'schen Scheiden mit ihren typischen Zellen entbehrt, so daß es sich wahrscheinlich um eine Kompressionsatrophie des N. opticus gehandelt hat.

In einem großen Bruchteil der Fälle von Neurofibromatose findet sich ein Zurückbleiben des Wachstums, das verbunden ist mit geistigen Abnormitäten in der einen oder anderen Form. Das Krankheitsbild gewinnt dadurch den Charakter einer allgemeinen Degenerationserscheinung, bei der wahrscheinlich in der Deszendenz eine Steigerung der Intensität stattfindet und das Leiden progredient fortschreitet bis zu einem Stadium, wo das Individuum zugrunde geht, bevor es das zeugungsfähige Alter erreicht hat. (Lange).

Die Störungen, die das Auftreten fibromatöser Wucherungen in der Mundhöhle selbst verursachen, scheinen für die Kaufunktion nicht sehr erheblich zu sein; denn die immerhin große Gaumengeschwulst bei dem ersten Patienten wurde erst entdeckt, als sie bei der Anfertigung einer Prothese Störungen verursachte. Was die Beschaffenheit des Zahnsystems und der noch vorhandenen wenigen Zähne bei beiden Patienten selbst anbetrifft, so lassen weder Alter noch soziale Stellung einen solchen Zustand rechtfertigen. Wir wissen aus Erfahrung, daß es neben kariesimmunen Gebissen solche gibt, die dem Verfall durch Karies in erhöhtem

Maße unterliegen und machen dafür Faktoren verantwortlich, die in der Konstitution des Individuums liegen. Genau wie der Knochen nimmt auch der Zahn zur Zeit seiner Bildung an der Gesamtkonstitution des Organismus teil, nur mit dem Unterschied, daß er im Gegensatz zu den Knochen alle Eindrücke für das ganze Leben zurückbehält. Während bei allen post partum entstandenen Defekten der Knochen in hohem Maße regenerationsfähig ist, scheinen die intrauterin erworbenen Anomalien das Skelettsystem für das ganze Leben zu kennzeichnen. Wir kennen solche Veränderungen des Skelettsystems bei anderen congenital erworbenen Erkrankungen und finden auch im Zusammenhang mit der Neurofibromatose Veränderungen am Knochensystem in der Literatur erwähnt, die als angeboren angesehen werden, sei es, daß es sich um mehrere Defekte am Knochensystem oder um eine Asymmetrie des Schädels oder um bizarre Schädelform handelt. Da nun die histogenetischen Veränderungen am Zahnkeim sich ganz den pathologischen Veränderungen am Skelettsystem anpassen, sind auch Entwicklungsstörungen bzw. -Schädigungen im physiologischen Verkalkungsprozeß der Zähne denkbar. Der Unterschied zwischen weichem und hartem Zahnschmelz ist bekannt, eine Ursache dafür hat man nicht. Es wird allerdings verschiedentlich hingewiesen auf Störungen während der Anlage und auf vererbte Konstitution. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Angabe eines der beiden Patienten, daß seine Mutter bereits mit 40 Jahren sämtliche Zähne verloren hätte. Abgesehen davon, daß man spezifische Bildungsanomalien nicht erwarten kann, erscheint doch die Neigung zur Karies in unseren beiden Fällen eine ausgesprochene gewesen zu sein. Leider finden sich in der gesamten Literatur keinerlei Angaben über den jeweiligen Status der Mundhöhle. Infolge der Untersuchungen von Erdmann und Gottlieb ist man geneigt, innere Sekretionsstörungen für die anormale Entwicklung der Zähne verantwortlich zu machen. In diesem Zusammenhang ist die in der Literatur wiederholt vorzufindende Auffassung interessant, wonach primäre Nebennieren- und Schilddrüsenerkrankungen als Ursache der v. Recklinghausen'schen Krankheit hingestellt werden. Tucker denkt dabei an einen Zusammenhang der Neurofibromatose mit Erkrankungen besonders der Hypophyse und Neben-

nieren, und Ascher weist darauf hin, daß im letzten Jahrzehnt das gleichzeitige Vorkommen von Störungen der Blutdrüsen mehr und mehr hervorgehoben wird. Es bleibt aber noch zu entscheiden, ob diese Erkrankungen ursächlich oder nur Nebenerscheinungen sind.

So wichtig die Unterscheidung der Zelltypen vielleicht für das Verständnis des Prozesses selbst sein mag, so ist die Frage ihrer wahren Zugehörigkeit für den kausalen Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung, und die Ergründung ihrer Aetiologie teilt wie die der anderen Geschwülste das Schicksal aller Theorien. Adrian hat in einer großen Sammlung von allen in der Literatur bis dahin behandelten Fällen anamnestisch wichtige Momente zusammengestellt, die für eine congenitale Anlage sprechen. Unsere beiden Fälle weisen in dieser Beziehung keinen Anhaltspunkt auf. Auffallend ist bei ihnen nur, daß die ersten Anfänge einer Geschwulstbildung erst in das mittlere Lebensalter fallen und daß sie zeitlich zusammentreffen mit Begleitumständen, die man sowohl als mechanisches als auch als psychisches Trauma erklären kann. Ob nun mehr das eine oder das andere Moment vorliegt, mag dahingestellt bleiben; möglich sind nach Adrian beide als auslösendes Moment. Ebenso gut ist es möglich, daß gerade für das Entstehen der Tumoren in der Mundhöhle voraufgegangene Extractionen als traumatische Ursache in Frage kommen. Die Wirkung des Traumas kann damit wohl eine auslösende oder eine wachstumsbeschleunigende sein; sie erklärt aber nicht die letzte Ursache der Geschwulstbildung selbst. Immerhin läßt das den Schluß zu, daß eine ererbte Disposition für die Entstehung der v. Recklinghausen'schen Krankheit eine conditio sine qua non ist. Hinsichtlich der Genese der Erkrankung scheidet das Trauma als Faktor aus.

Es gibt eine ganze Reihe von Momenten, die auf die congenitale Anlage der Neurofibromatose hinweisen. Einmal ist es das familiäre bzw. hereditäre Auftreten, das Adrian in 20% aller Fälle feststellen konnte. Bei einem seiner Kranken waren vier Generationen nacheinander befallen. Harbitz hat sogar einen Fall über fünf Generationen verfolgt. Für den congenitalen Charakter der Erkrankung spricht auch die Häufigkeit des Auftretens derselben gleich nach der Geburt sowie im frühen

Lebensalter und ihre häufige Kombination mit andersartigen Degenerationszeichen und Anomalien, von denen wohl die abnorme Pigmentation am meisten verbreitet ist. Die Multiplität der Nerventumoren und das gleichzeitige, vielfach erwähnte Vorkommen von Ganglienzellen in den Geschwülsten lassen darauf schließen, daß diese Kombination keine rein zufällige ist, daß sie vielmehr zurückgeführt werden muß auf eine gemeinsame Entwicklungsstörung. Diese kann nur solche Zellen betroffen haben, die fähig sind, Ganglienzellen und Nervenfaserzellen zu liefern. Weiterhin läßt auch die lokale Ausbreitung des Prozesses auf das gesamte Nervensystem den Schluß zu, daß es sich um eine ausgesprochene „Systemerkrankung" auf congenitaler Grundlage handelt.

Hinsichtlich ihrer kausalen Genese bilden die Tumoren der v. Recklingshausen'schen Krankheit ein Beispiel für die Bestätigung der Cohnheimschen Theorie, nach der fetale Zellreste aus unbekanntem Grunde einen Antrieb zu exessivem autonomen Wachstum erhalten. Man reiht sie ein unter die Hamartome bzw. Hamartoblastome, indem man ihren Ursprung aus einer Gewebsmißbildung in den Vordergrund stellt. Damit ist ihre Stellung in der Reihe der echten Geschwülste gekennzeichnet. Schwieriger gestaltet sich ihre Einordnung nach ihrem histologischen Aufbau. Verocay meint, daß es theoretisch möglich sei, sie unter die Mischgeschwülste zu rechnen. Wir setzen aber bei diesen Tumoren differente Gewebe voraus, die selbständig nebeneinander wachsen. Wenn nun auch mehrere Gewebsarten an dem Aufbau der v. Recklinghausen'schen Tumoren beteiligt sind, so sind sie doch keine Mischgeschwülste im Sinne der teratoiden Geschwulstformen. Je nach der quantitativ verschiedenen Beteiligung ektodermaler und mesenchymaler Gewebsformationen muß natürlich das histologische Bild verschieden sein. Ob dabei gewisse Gesetzmäßigkeiten vorherrschen, hängt vielleicht davon ab, inwieweit eine fehlerhafte Gruppierung der Schwannschen Elemente um den ursprünglich bindegewebsfreien Nerven auch eine fehlerhafte Mesenchymisation zur Folge hat. (Bielschowsky) Vom klinischen Standpunkt sind diese Tumoren im Bereich der Mundhöhle gerade den Mischgeschwülsten gegenüber differentialdiagnostisch von großer Bedeutung. Ihre genaue Diagno-

stizierung diesen gegenüber wird keine erheblichen Schwierigkeiten machen, da die pathologisch-anatomische Struktur beider Geschwulstformen sich in ihrer klinischen Erscheinungsform charakteristisch ausgeprägt. Gemeinsam für beide Arten von Tumoren ist ihre relative Gutartigkeit und das Fehlen jeglicher entzündlichen Erscheinungen. Axhausen gibt eine interessante Uebersicht über die in der Mundhöhle erscheinenden Mischgeschwülste und die mitunter vorhandene Schwierigkeit ihrer Diagnostizierung.

Die eigentlichen Mischgeschwülste erscheinen klinisch als gut umschriebene, knollige und unempfindliche Tumoren, die sowohl gegen die bedeckende Haut als auch gegen ihre Unterlage verschieblich sind und eine derbe Konsistenz zeigen. Dementsprechend findet man bei ihnen pathologisch-anatomisch eine derbe Bindegewebskapsel mit einem komplizierten Aufbau aus den verschiedenen Gewebsarten. Ihr Wachstum erstreckt sich über lange Jahre, dazu machen sie sehr geringe Beschwerden. Soweit sie in der Mittellinie des Gaumens auftreten, ist ihre Diagnose von vornherein gesichert, wenn man die infektiösen Granulationsgeschwülste der tertiären Lues dabei ausschaltet. Schwieriger ist ihre Unterscheidung, wenn sie am weichen Gauen oder im Bereich des Alveolarfortsatzes angetroffen werden. Ihre Therapie besteht in der Ausschälung.

Die Tumoren der v. Recklinghausen'schen Krankheit sind im Bereich der Mundhöhle gekennzeichnet durch ihre diffuse Ausbreitung und ihre unscharfe Abgrenzung gegenüber der Umgebung. Sie haben eine absolut weiche Konsistenz, soweit man am harten Gaumen überhaupt von einer solchen sprechen kann, und sind mit der bedeckenden Schleimhaut innig verbunden.

Daß sie andererseits keinerlei Neigung zum geschwürigen Zerfall zeigen und ohne entzündliche Erscheinungen einhergehen, unterscheidet sie von den gummösen Granulationsgeschwülsten. Bei diesen handelt es sich um Granulationsgeschwülste von großer Hinfälligkeit, die durch Verkäsung und fettigen Zerfall erweichen. Sie gehen selten von der Schleimhaut aus, sondern entstehen meist am Periost des Nasenbodens. Mit ihrem Zerfall lassen sie unter der Schleimhaut oder unter dem Periost einen teigigen, meist schmerzlosen Abszeß entstehen. In Form eines Knötchens von derb-elastischer Konsistenz treten sie mit Vorliebe auf

in der Medianlinie des harten Gaumens. Mit dem Einsetzen des geschwürigen Zerfalls charakterisieren sie sich durch scharf gewulstete Ränder und einen speckigen Grund. Der freigelegte Knochen stößt sich als Sequester ab und hinterläßt eine Gaumenperforation. Außer dem zirkumscripten Gumma kommen noch diffuse Schleimhautinfiltrate in Frage, die in der Gegend des weichen Gaumens und im Rachen ihren Sitz haben. Sie führen zu starken Schwellungen, die erhebliche Schluckbeschwerden machen können, sind aber stets entzündlich gerötet und zeigen fast immer Ulzerationen, in deren Verlauf es dann zu strahligen, narbenförmigen Verwachsungen kommt.

Auf Grund der Konsistenz mußte schon von vornherein in unserem Falle das Vorhandensein von weichem Bindegewebe und damit eine Form des „fibroma molluscum" angenommen werden, dessen Zugehörigkeit zum Gesamtkomplex klinisch nach dem allgemeinen Befund anzunehmen war und histologisch erwiesen wurde.

Die Prognose der Erkrankung ist für die Heilung selbst ungünstig, quoad vitam aber nicht schlecht, sofern nicht gleichzeitig eine Erkrankung innerer Organe zu befürchten ist. Daraus ergibt sich auch die Behandlung des Leidens, falls eine solche überhaupt in Frage kommt. Eine allgemeine causale Therapie gibt es nicht. Die Behandlung ist nur eine symptomatische, die in der operativen Entfernung der Tumoren selbst besteht. Die Möglichkeit einer malignen Entartung im Falle eines Rezidivs oder eines Traumas — denn als solches muß auch jeder operative Eingriff gewertet werden — setzt auch hier der Therapie eine Grenze und verlangt immer eine strenge Indikation. Wo die Entfernung von Tumoren durch Operation erforderlich ist, kann sie nur eine radikal-chirurgische sein. Die Deckung des Defektes erfolgt durch Nahtvereinigung unter Heranziehung der Umgebung und bei größeren Bildungen durch Lappenplastik. Ausgedehnte elephantiastische Lappenbildungen erfordern meistens ein Vorgehen in mehreren Etappen. Das Neurofibrom der Kopfschwarte, von dem Floercken und Steinbiß berichten, wurde erst beim dritten Eingriff restlos entfernt, da die plastische Dekkung des Defektes auf einmal nicht zu erreichen war. Borchardt ist der Ansicht, daß man Nerventumoren nur dann

operieren soll, wenn sie Wachstumserscheinungen zeigen und wenn die Beschwerden, die sie verursachen, erheblich sind.

Für die Behandlung der neurofibromatösen Wucherungen in der Mundhöhle kommt nur die operative Entfernung in Frage. Die Indikation ist hier aber nur in den Fällen gegeben, wo prothetische Maßnahmen im Interesse des Allgemeinzustandes erforderlich sind. Die Deckung des Defektes erfolgt unter Heranziehung der Wangenschleimhaut, die für plastische Operationen in reichlichem Maße zur Verfügung steht, meistens durch Bildung eines gestielten Schleimhautlappens. Wo die Wangenschleimhaut selbst in den Wucherungsprozeß einbezogen ist, kann ihre Ausdehnung solchen Umfang angenommen haben, daß allein der die Geschwulst bedeckende Teil für die Deckung des ganzen Defektes genügt. Bei prothetischen Maßnahmen ist die Entfernung des Tumors in jedem Falle unerläßlich, da durch die Veränderungen im Geschwulstbereich ein einwandfreier Ersatz nicht zu erzielen ist.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen läßt sich kurz dahin zusammenfassen, daß es sich bei dem Tumor am harten Gaumen, der im Verlauf einer allgemeinen Neurofibromatose auftrat, um eine Geschwulstbildung handelt, die

1. eine starke Vermehrung des Bindegewebes, ausgehend vom Endoneurium und Perineurium,
2. eine starke Anhäufung spindelförmiger dunkler Kerne innerhalb des gewucherten Bindegewebes,
3. eine Vermehrung von Zellen zeigte, die den zelligen Elementen der Schwann'schen Scheiden ähnlich sind.

Makroskopische Erscheinungsformen und mikroskopischer Befund rechtfertigen den Schluß, daß es sich bei dem Tumor handelt um eine Teilerscheinung einer allgemeinen Neurofibromatose.

Zum Schluß meiner Arbeit fühle ich das Bedürfnis, meinem von mir sehr geschätzten Lehrer, Herrn Professor Dr. Axhausen, Leiter der Chirurgischen Abteilung des Zahnärztlichen Instituts der Universität Berlin, meinen Dank auszusprechen für die mir erteilten Anregungen und Leitgedanken.

Es war mir im Sommersemester 1930 vergönnt, an dem von ihm ins Leben gerufenen Kursus der pathologischen Histologie teilzunehmen, in dem ich die im vorklinischen Studium erworbenen histologischen Kenntnisse erweitern und vertiefen konnte. Das Interesse, das von Seiten seiner Hörer diesem Kursus entgegengebracht wurde, ist für ihn der beste Ausdruck allseitiger Anerkennung. Ich selbst verdanke nur diesem Umstand das Zustandekommen meiner Arbeit.

Literatur.

Adrian: Ueber Neurofibromatose u. ihre Komplikationen, Bruns Beitr 1901 31.

— Die multiple Neurofibromatose, Jena 1903, Zentralbl. für Grenzgebiete.

Antoni: Ueber Rückenmarkstumoren u. Neurofibrome, München, Wiesbaden 1920.

Axhausen: Ueber Mischgeschwülste des Gaumens, Dt. Zahnärztl. Wochenschr. 1931 Nr. 6.

v. Bergmann: Fall v. weicher lappiger Hautelephantiasis u. weicher Fibrome d. Haut v. versch. Größen m. zahlr. Pigmentflecken, Handbuch d. prakt. Chir. v. Bergmann-Bruns-Mikulicz 1902 Bd. 1.

Borchardt: Zur Kenntnis d. Neurinome, Bruns Beitr. 1926 138.

v. Bruns: Ueber das Rankenneurom, Bruns Beitr. z. Chir. 1892 8.

Flörcken und Steinbiß: Zum elephanthiastischen Neurofibrom der Kopfschwarte, Bruns Beitr. 1921 124.

Garré: Ueber sekundäre maligne Neurome, Bruns Beitr. 1892 9.

Genersich: 15 multiple Neurome, Virchows Archiv 49 1870.

Harbitz: Beiträge z. path. Anatomie Bd. 62 1916.

Heller: Ein Fall v. Neurofibromen, Dermat. Zeitschr. v. Lassar Bd. 7 1900.

Herxheimer u. Roth: Zum Studium d. v. Recklinghausen'schen Neurofibromatose Ziegler Beitr. 1914 58.

Kaulbach: Inaug. Diss., Marburg 1906.

Klebs: Die allgem. Pathologie etc., Jena 1889 II. Teil.

Kohn: Ueber die Entwickl. d. symp. Nervensystems d. Säugetiere, Archiv f. mikr. Anatomie Bd. 70 1907.

Kölliker: Entwicklungsgesch. d. Menschen u. d. höheren Tiere, Leipzig 1879.

— Die Entwickl. d. Elemente d. Nervensystems, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie Bd. 82 1905.

Kirchner u. Nordmann: Die Chirurgie Bd. II 1. Teil: Coenen, die Geschwülste 1928.

— Ascher, Chirurgie der Haut u. des Unterhautzellengewebes.

Lahmann: Die multiplen Fibrome u. ihre Beziehungen zu den Neurofibromen. Virchows Archiv 101 1885.

Lange: Inaug. Diss. 1906 Leipzig.

Merk: Med. Klinik BD. 31 1920 und BD. 32 1921.

Pick u. Bielschowsky: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychologie, Bd. 11 1912.
Philippson: Beitr. z. Lehre d. Fibromata mollusca, Virchow Arch. 110 1888.
v. Recklinghausen: Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuromen, Berlin 1882.
Sorgo: Zur Histologie u. Klinik d. Neurofibrome u. Bemerkg. usw. Virchows Archiv 1902 170.
Soyka: Prager Vierteljahresschrift 1877.
Tilesius: 1793 nach Jakobowitsch Dissertation 1840.
Tucker: v. Recklinghausen'sche Krankheit m. bes. Berücksichtigung usw. Ref. Zorg. f. Chir. 30.
Verocay: Zur Kenntnis d. Neurofibrome, Zieglers Beitr. 1910 48.
Virchow: Die krankhaften Geschwülste 1863/1865.
Wegener: Berl. Klinische Wochenschr. 7. Jahrg. 1870.

Lebenslauf

Ich, Alwin, Ferdinand, August Imhäuser bin am 9. März 1897 als Sohn des Kürschners Wilhelm Imhäuser geboren. Ich besuchte das Gymnasium in Herford in Westfalen und trat im August 1916 nach bestandener Reifeprüfung in das Heer ein. Am Kriege nahm ich in Frankreich teil, wurde im Februar 1917 schwer verwundet und geriet in französische Gefangenschaft.

1920 kehrte ich zurück und studierte an der Universität Berlin Jura und Nationalökonomie. Im Jahre 1922 wurde ich infolge der Inflation zur Aufgabe meines Studiums gezwungen. Dann arbeitete ich 5 Jahre als Kürschner und Mützenmacher, und seit 1928 studierte ich als Werkstudent Zahnheilkunde. Das Physikum machte ich in Berlin, das Staatsexamen eben dort im Winter 1930/31.